



TITLE:

Development of a method for pairwise kinship analysis based on chromosome sharing estimated from using high-density single nucleotide polymorphisms(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Morimoto, Chie

CITATION:

Morimoto, Chie. Development of a method for pairwise kinship analysis based on chromosome sharing estimated from using high-density single nucleotide polymorphisms. 京都大学, 2019, 博士(医科学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21698>

RIGHT:

京都大学	博士 (医 科 学)	氏 名	森 本 千 恵
論文題目	Development of a method for pairwise kinship analysis based on chromosome sharing estimated from using high-density single nucleotide polymorphisms (高密度一塩基多型解析より推定した染色体共有に基づく 2 者間の血縁鑑定法の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>法医鑑識領域における DNA 鑑定では、15 か所のマイクロサテライトを型判定する検査法が国際的に広く用いられている。この検査法を用いて親子鑑定などの血縁鑑定が行われるが、2 者間では第 1 度血縁（親子・同胞）の判定が限界である。しかし、鑑定実務では叔父・孫などの遠縁との鑑定が求められることも多い。例えば、高齢者の孤独死での身元確認では、身寄りに親子や同胞がおらず、より遠縁との鑑定が必要となる場合がある。また、東日本大震災での身元確認では、現行法の鑑定精度が低いことを理由に遠縁との鑑定を行わなかったため、未だに身元不明のままのご遺体がある。</p> <p>本研究では、遠い血縁者でも高精度に判定することを目指し、2 者間における新たな血縁鑑定法の開発を行った。本法では、2 者間の血縁度を推定するために染色体共有指標（index of chromosome sharing : <i>ICS</i>）という独自に考案した指標を用いた。<i>ICS</i> は、ゲノム上に高密度で存在する一塩基多型（single nucleotide polymorphisms : SNPs）を約 17 万か所用い、2 者の各 SNPs の共有数及び SNPs の遺伝的距離を基に算出する。<i>ICS</i> は 2 者間の染色体共有領域全体の長さを反映した値で、2 者の血縁関係が近いほど値は大きくなると期待される。鑑定対象とする血縁関係は同胞及び親子（第 1 度血縁）、叔父・甥及び祖父・孫（第 2 度血縁）、いとこ及び曾祖父・曾孫（第 3 度血縁）、いとこの子供（第 4 度血縁）、またいとこ（第 5 度血縁）、非血縁とした。各血縁関係において <i>ICS</i> がどの程度になるかを推定するため、249 例の模擬家系の SNPs 型をコンピュータ上で作成した。その際、現実 に即した家系を作成するため、日本人の大規模 SNPs データベースに基づき、各 SNPs 間の連鎖及び組換えの影響を考慮した。続いて、2 者間の血縁関係を確率的に評価するため、各血縁関係における <i>ICS</i> 分布を基に尤度比及び事後確率を計算できるよう工夫した。尤度比とは、検査対象の 2 者が非血縁である場合に比べて、ある特定の血縁関係（想定される血縁関係）にある場合の方が検査結果が何倍得られやすいかを示す数値である。事後確率はベイズの定理から計算され、2 者間の血縁関係が予め想定できない場合でも、その血縁度を推定できる数値である。</p> <p>模擬家系の SNPs 型から算出した <i>ICS</i> 値は近縁であるほど大きな値を示した。模擬家系における各血縁関係の <i>ICS</i> 分布に基づき、尤度比により各血縁関係を非血縁と識別できるか検討したところ、第 5 度血縁でも非血縁と識別可能であった。また、血縁関係の想定ができない 2 者においても、80%以上の精度で第 3 度血縁までの正確な血縁度を決定できた。</p> <p>但し、血縁度が同一である血縁関係は、染色体の共有割合が同じであるため、<i>ICS</i> 値からは識別できない。そこで、染色体共有領域のパターン解析を行った。その結果、叔父・甥では同じ第 2 度血縁である祖父・孫と比較して共有領域の数は多いが、各共有領域の長さは短いというパターンの差異が認められた。また、</p>			

パターンの違いをロジスティック回帰モデルにより確率的に評価した結果、叔父・甥と祖父・孫とは 90%以上、い と こと 曾祖父・曾孫は 70%以上の精度で判定できた。 さらに、これらの結果を検証するため、第 1 度血縁から第 5 度血縁までの血縁関係が既知である 67 人の日本人から DNA 試料を集め、DNA マイクロアレイで SNPs を解析し血縁関係を決定したところ、高い精度で実際の血縁関係と一致した。 開発した血縁鑑定法により、これまで不可能であったまたいとこなどの遠縁の判定や、同一血縁度間での鑑別ができるようになった。今後、孤独死や大規模災害における身元確認に大きく貢献できることが期待される。			
(論文審査の結果の要旨) 法医鑑識領域における DNA 鑑定では 15 か所のマイクロサテライトを検査する方法が国際的に広く用いられているが、2 者間の血縁鑑定では第 1 度血縁（親子・同胞）の判定が限界である。本研究では、遠い血縁者でも高精度に判定することを目指し、2 者間における新たな血縁鑑定法の開発を行った。本法では、2 者間の血縁度を推定するために染色体共有指標（index of chromosome sharing：ICS）という独自に考案した指標を用いた。ICS は、ゲノム上に高密度で存在する一塩基多型（SNPs）を約 17 万か所用い、2 者の各 SNPs の共有数及び SNPs 間の遺伝的距離を基に算出する。コンピュータ上で作成した模擬家系の SNPs 型から算出した ICS 値は近縁であるほど大きな値を示し、第 5 度血縁（またいとこ）でも非血縁と識別可能であった。また、血縁関係の想定ができない 2 者においても、第 3 度血縁までの正確な血縁度を判定できた。ただし、叔父と祖父などの血縁度が同一である血縁関係の鑑別は ICS 値のみからは困難であった。そこで、染色体共有領域のパターン解析を行ったところ、同一血縁度でも鑑別が可能となった。これらの結果を検証するため、血縁関係が既知である 67 人の日本人から DNA 試料を集め、DNA マイクロアレイで SNPs を解析し血縁関係を判定したところ、高い精度で実際の血縁関係と一致した。 以上の研究は法医学での血縁鑑定の精度向上に貢献し、大規模災害などにおける身元確認に大きく寄与するものと期待される。 したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 2 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			